

# AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO

DETERMINA 10 ottobre 2018

Aggiornamento della Nota 66 di cui alla determinazione 4 gennaio 2007: «Note AIFA 2006-2007 per l'uso appropriato dei farmaci». (18A06808)

(GU n.246 del 22-10-2018)

## IL DIRETTORE GENERALE

Visti gli articoli 8 e 9 del decreto legislativo 30 luglio 1999, n. 300;

Visto l'art. 48 del decreto-legge 30 settembre 2003, n. 269, recante «Disposizioni urgenti per favorire lo sviluppo e per la correzione dell'andamento dei conti pubblici», convertito, con modificazioni, nella legge 24 novembre 2003, n. 326, che ha istituito l'Agenzia italiana del farmaco;

Visto il decreto 20 settembre 2004, n. 245, del Ministro della salute, di concerto con i Ministri della funzione pubblica e dell'economia e delle finanze: «Regolamento recante norme sull'organizzazione ed il funzionamento dell'Agenzia italiana del farmaco, a norma dell'art. 48, comma 13, del decreto-legge 30 settembre 2003, n. 269, convertito, con modificazioni, dalla legge 24 novembre 2003, n. 326», così come modificato dal decreto 29 marzo 2012, n. 53, del Ministro della salute, di concerto con i Ministri per la pubblica amministrazione e la semplificazione e dell'economia e delle finanze: «Modifica al regolamento e funzionamento dell'Agenzia italiana del farmaco (AIFA), in attuazione dell'art. 17, comma 10, del decreto-legge 6 luglio 2011, n. 98, convertito, con modificazioni, dalla legge 15 luglio 2011, n. 111»;

Visti il regolamento di organizzazione, del funzionamento e dell'ordinamento del personale e la nuova dotazione organica, definitivamente adottati dal Consiglio di amministrazione dell'AIFA, rispettivamente, con deliberazione 8 aprile 2016, n. 12, e con deliberazione 3 febbraio 2016, n. 6, approvate ai sensi dell'art. 22 del decreto 20 settembre 2004, n. 245, del Ministro della salute di concerto con il Ministro della funzione pubblica e il Ministro dell'economia e delle finanze, della cui pubblicazione sul proprio sito istituzionale è stato dato avviso nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica italiana - Serie generale - n. 140 del 17 giugno 2016;

Visto il decreto legislativo 30 marzo 2001, n. 165, recante «Norme generali sull'ordinamento del lavoro alle dipendenze delle amministrazioni pubbliche» e s.m.i.;

Vista la legge 15 luglio 2002, n. 145, recante «Disposizioni per il riordino della dirigenza statale e per favorire lo scambio di esperienze e l'interazione tra pubblico e privato»;

Visto il decreto del Ministro della salute del 3 settembre 2018 con cui il dott. Renato Massimi è stato nominato sostituto del direttore generale dell'AIFA nelle more dell'espletamento della procedura di nomina del nuovo direttore generale dell'AIFA;

Vista la legge 24 dicembre 1993, n. 537, concernente «Interventi correttivi di finanza pubblica» con particolare riferimento all'art. 8;

Visto il provvedimento 30 dicembre 1993 del Ministero della sanità - Commissione unica del farmaco, pubblicato nel supplemento ordinario alla Gazzetta Ufficiale n. 306 del 31 dicembre 1993, recante riclassificazione dei medicinali ai sensi dell'art. 8, comma 10, della legge n. 537/1993;

Visto l'art. 1, comma 4, del decreto-legge 20 giugno 1996, n. 323, convertito, con modificazioni, in legge 8 agosto 1996, n. 425, che stabilisce che la prescrizione dei medicinali rimborsabili dal Servizio sanitario nazionale (SSN) sia conforme alle condizioni e limitazioni previste dai provvedimenti della Commissione unica del farmaco;

Visto l'art. 70, comma 2, della legge 23 dicembre 1998, n. 448, recante «Misure per la razionalizzazione e il contenimento della spesa farmaceutica»;

Visto l'art. 15-decies del decreto legislativo 19 giugno 1999, n. 229, recante «Obbligo di appropriatezza»;

Visto il decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219, pubblicato nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica italiana n. 142 del 21 giugno 2006, concernente l'attuazione della direttiva 2001/83/CE (e successive direttive di modifica) relativa ad un codice comunitario concernenti i medicinali per uso umano nonché della direttiva 2003/94/CE;

Vista la deliberazione CIPE del 1° febbraio 2001, n. 3;

Vista la legge 22 dicembre 2008, n. 203: «Disposizioni per la formazione del bilancio annuale e pluriennale dello Stato» (legge finanziaria 2009);

Vista la determinazione AIFA 29 ottobre 2004 «Note AIFA 2004» (Revisione Note CUF), e successive modifiche;

Vista la determinazione 4 gennaio 2007: «Note AIFA 2006-2007 per l'uso appropriato dei farmaci», pubblicata nel supplemento ordinario alla Gazzetta Ufficiale - Serie generale - n. 7 del 10 gennaio 2007;

Visto il parere espresso dalla Commissione consultiva tecnico-scientifica (CTS) dell'AIFA nella seduta del 9-11 novembre 2017;

Ritenuto di dover provvedere all'aggiornamento della Nota 66, relativamente all'inclusione della combinazione ibuprofene/codeina mediante le modalità di cui all'allegato 1 della presente determinazione, di cui costituisce parte integrante e sostanziale;

Determina:

Art. 1

L'allegato 1, che costituisce parte integrante e sostanziale della presente determinazione, sostituisce il testo della Nota 66 di cui alla determinazione del 9 agosto 2012 pubblicata nella Gazzetta Ufficiale n. 197 del 24 agosto 2012.

Art. 2

La presente determinazione ha effetto dal giorno successivo alla sua pubblicazione nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica italiana.

Roma, 10 ottobre 2018

Il sostituto del direttore generale: Massimi

Allegato 1

NOTA AIFA 66

La prescrizione dei farmaci antinfiammatori non steroidei a carico del SSN e' limitata alle seguenti condizioni

FANS IN MONOTERAPIA	
Limitatamente alle seguenti indicazioni	Limitatamente ai seguenti principi attivi
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Artropatie su base connettivitica;</li> <li>- Osteoartrosi in fase algica o infiammatoria;</li> <li>- Dolore neoplastico;</li> <li>- Attacco acuto di gotta.</li> </ul>	aceclofenac; acido tiaprofenico; amtolmetina guacile; celecoxib; cinnoxicam; dexibuprofene; diclofenac; diclofenac + misoprostolo; etoricoxib; flurbiprofene; ibuprofene; indometacina; ketoprofene; lornoxicam; meloxicam; nabumetone; naprossene; oxaprozina; piroxicam; proglumetacina; enoxicam.
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Trattamento di breve durata del dolore acuto nell'ambito delle patologie sopra descritte</li> </ul>	Nimesulide
FANS IN ASSOCIAZIONE FISSA CON ALTRI ANALGESICI	
Limitatamente alle seguenti indicazioni	Limitatamente ai seguenti principi attivi
Trattamento di breve durata del dolore acuto di entita' moderata nei soggetti in cui il sintomo non sia adeguatamente controllato con altri antidolorifici assunti singolarmente.	Ibuprofene/Codeina

### Background

La categoria dei farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) comprende una varieta' di principi attivi differenti appartenenti a classi chimiche diverse che agiscono mediante inibizione della ciclo-ossigenasi (COX) dell'acido arachidonico, inibendo cosi la produzione di prostaglandine (PG) e trombossani.

I principali effetti farmacologici dei FANS sono rappresentati dall'azione analgesica, antiinfiammatoria, e antipiretica. Per tali caratteristiche essi hanno ruoli consolidati nella gestione del dolore negli stati artritici, nel dolore neoplastico e negli attacchi acuti di gotta.

L'Organizzazione Mondiale della Sanita' (OMS) ha da tempo proposto una scala di valutazione del dolore, in prima istanza di tipo oncologico, e successivamente adottata anche come linea-guida per il

trattamento del dolore muscoloscheletrico, precisando che le modalità di somministrazione e la potenza dei farmaci prescelti devono essere commisurati alla intensità del dolore misurato o previsto, proponendo una Scala Analgesica. Questa scala consta di tre livelli a seconda della valutazione effettuata dal paziente mediante una scala visuo-analogica (VAS - sulla quale viene chiesto di quantificare l'intensità del dolore percepito esprimendo un punteggio da 0 a 10, dove 0=nessun dolore, 10=dolore insopportabile):

Dolore lieve (valutazione del dolore secondo scala visuo-analogica (VAS) da 1-4): è suggerito trattamento con FANS o paracetamolo ± adiuvanti;

- Dolore di grado lieve-moderato (VAS 5-6): è suggerito trattamento con oppioidi deboli ± FANS o paracetamolo ± adiuvanti;

- Dolore grave o da moderato a grave (VAS 7-10): è suggerito trattamento con oppioidi forti ± FANS o paracetamolo ± adiuvanti.

Evidenze disponibili

Efficacia

FANS in monoterapia

Le differenze nell'attività antinfiammatoria dei vari FANS sono modeste, ma vi possono essere considerevoli diversità nella risposta individuale del paziente. Secondo il British National Formulary il 60% circa dei pazienti è sensibile a ogni tipo di FANS; dei restanti, alcuni che non rispondono a un farmaco possono trovare giovamento con un altro.

Un effetto analgesico si ottiene in genere in una settimana, mentre per un effetto antinfiammatorio completo (anche dal punto di vista clinico) servono spesso anche tre settimane. Se trascorso questo tempo non vi sono risultati, è bene tentare con un altro farmaco.

FANS in combinazione fissa con altri analgesici

Nella gestione clinica del dolore moderato-severo può essere difficile ottenere un controllo effettivo del dolore stesso usando un solo farmaco (monoterapia). La maggior parte degli analgesici presentano, infatti, limitazioni del loro dosaggio massimo, sia per il raggiungimento di un plateau di efficacia, che per problemi di tollerabilità. Inoltre in molti casi il dolore trova un'origine multifattoriale e ciò contribuisce a limitare l'efficacia della monoterapia. L'utilizzo di analgesici diversi in combinazione (analgesia multimodale) consente di aumentare l'efficacia in ragione di effetti additivi o sinergici, senza aumento delle dosi dei singoli farmaci e con riduzione degli effetti collaterali correlati alla dose [Savarese 2017; Elvir-Lazo 2010; Hartrick 2004; Kehlet 1993; Kehlet 2002; Skinner 2004; Varrassi 2017]. Tale strategia è attualmente raccomandata dalle principali linee-guida relative al trattamento del dolore acuto perioperatorio [American Society of Anesthesiologists 2012; Chou et al 2016].

La combinazione a dose fissa a base di ibuprofene/codeina viene ammessa alla rimborsabilità limitatamente al trattamento di breve durata del dolore acuto di entità moderata nei soggetti in cui il sintomo non sia adeguatamente controllato con altri antidolorifici assunti singolarmente.

La combinazione ibuprofene/codeina è indicata nel trattamento sintomatico del dolore da lieve a moderato negli adulti se non adeguatamente alleviato dagli altri antidolorifici quali paracetamolo o ibuprofene. Il dosaggio autorizzato nella popolazione adulta è di 1 compressa ogni 4-6 ore, con una dose massima giornaliera di 6 compresse (2.400 mg ibuprofene/180 mg codeina fosfato emidrato) nelle 24 ore. Gli effetti indesiderati possono essere minimizzati con l'uso della dose minima efficace per la durata di trattamento più breve possibile necessaria per controllare i sintomi. L'efficacia e la sicurezza dell'associazione dell'associazione ibuprofene/codeina sono state adeguatamente indagate in studi clinici, utilizzando molteplici

posologie, durate di trattamento e comparatori, e sono state dimostrate dai risultati di studi clinici pubblicati relativi a vari stati dolorosi, quali gli stati artrosici, il dolore dentale, e il dolore post-operatorio. Una revisione sistematica della letteratura effettuata dal gruppo Cochrane, ha confermato l'efficacia analgesica della combinazione, in grado di ridurre il dolore post-operatorio massimo percepito in modo significativo sia rispetto al placebo (64% vs 18%; NNT 2.2; 95% CI 1.8-2.6) sia rispetto a ibuprofene da solo (69% vs 55%) [Derry 2015].

### Sicurezza

La differenza principale tra i diversi FANS risiede nell'incidenza e nel tipo di effetti indesiderati. Prima di intraprendere la terapia il medico dovrebbe valutare i benefici e i possibili effetti collaterali. La differenza di attivita' dei vari FANS riflette la selettivita' nell'inibizione dei diversi tipi di ciclossigenasi; l'inibizione selettiva della ciclossigenasi 2 puo' migliorare la tollerabilita' gastrica, ma molti altri fattori influiscono sulla tollerabilita' gastrointestinale e questi, e altri effetti indesiderati, dovrebbero essere valutati nella scelta di un dato FANS.

Al momento della loro immissione in commercio, i COXIB venivano indicati come antinfiammatori privi di rischio gastrointestinale. In realta', la revisione degli studi di registrazione (come il CLASS e il VIGOR) e successivi studi pubblicati hanno dimostrato che la gastrolesivita' era solo lievemente diminuita rispetto ai FANS non selettivi, ed e' emerso un aumento di rischio cardiovascolare. Studi sia randomizzati sia osservazionali, nonche' numerose metanalisi, o revisioni sistematiche, hanno nel tempo confermato la potenziale tossicita' cardiovascolare dei COXIB. Cio' ha significato per alcuni di essi il ritiro dal commercio (rofecoxib, valdecoxib) o la revisione del profilo di rischio (lumiracoxib, poi ritirato per epatotossicita') insieme all'interruzione di alcuni importanti studi clinici in corso (celecoxib).

Il dibattito in merito al profilo di sicurezza dei COXIB e' tuttavia rimasto al centro della letteratura scientifica di settore [Coxib and traditional NSAID Trialists' Collaboration 2013; Bally 2017; Beales 2017; Chan 2017; Gunter 2017; Mukherjee 2017] e recentemente sono stati portati a termine due grossi studi clinici randomizzati con l'obiettivo di valutare la sicurezza dei COXIB rispetto ai FANS tradizionali (studi PRECISION e SCOT) [Nissen 2016; MacDonald 2017] in termini di endpoint cardiovascolari. In particolare, lo studio PRECISION [Nissen 2016] era uno studio di non-inferiorita', randomizzato, multicentrico, in doppio cieco che arruolava pazienti ad aumentato rischio cardiovascolare, affetti da artrite reumatoide e da osteoartrite. I pazienti (n=24.081) sono stati randomizzati al trattamento con celecoxib (100 mg due volte al di'), ibuprofene (600 mg tre volte al di') o naprossene (375 mg due volte al di'), tutti controllati versus placebo. Nella popolazione intention-to-treat l'endpoint primario (rappresentato dalla prima comparsa di un evento avverso tra quelli contemplati dai criteri dell'Antiplatelet Trialists Collaboration (APTC), quali decesso per cause cardiovascolari, decesso per emorragia, infarto miocardico non fatale, stroke non fatale) si e' verificato in 188 pazienti del gruppo celecoxib (2,3%), in 201 del gruppo naprossene (2,5%) e in 218 del gruppo ibuprofene (2,7%), documentando la non inferiorita' del celecoxib sia rispetto al naprossene che rispetto a ibuprofene. Tale effetto e' stato confermato nei due sottogruppi di soggetti con artrite reumatoide e con osteoartrite [Solomon 2018]. Il trattamento con celecoxib ha inoltre prodotto dei tassi di eventi indesiderati gastro-intestinali inferiori rispetto ad entrambi i FANS di confronto e una percentuale di gravi eventi avversi renali inferiore rispetto a quelli prodotti da ibuprofene. I dati relativi alla sicurezza gastrointestinale sono stati recentemente confermati in una

successiva analisi secondaria dello studio [Yeomans 2018]. Lo studio SCOT (Standard care vs Celecoxib Outcome Trial) e' uno studio randomizzato, controllato, di non-inferiorita', in cui soggetti di eta' ^60 anni, con osteoartrite ma con basso rischio cardiovascolare, venivano randomizzati allo switch con celecoxib o alla prosecuzione dei FANS tradizionali in atto al momento dell'arruolamento [MacDonald 2017]. L'endpoint primario era rappresentato dalla combinazione di infarto miocardico non fatale, ictus non fatale e mortalita' cardiovascolare. Dopo un periodo mediano di 3 anni di follow-up, nei 7297 soggetti randomizzati, nell'analisi intention-to-treat, il tasso di eventi cardiovascolari era simile per celecoxib (1.14 per 100 patient-years) e per i FANS tradizionali (1.10 per 100 patient-years) (HR =1.04, 95% CI, 0.81-1.33; P=0.75). Nell'interpretazione dei dati di entrambi questi trial permangono tuttavia importanti criticita' metodologiche che rendono difficilmente valutabile il reale profilo di sicurezza relativo dei differenti farmaci in studio [FitzGerald 2017; Grosser 2017; Pepine 2017].

Alla luce dei dubbi sul profilo di sicurezza cardiovascolare, gli inibitori selettivi della ciclossigenasi 2 dovrebbero essere preferiti ai FANS non selettivi solo se vi e' un'indicazione specifica (per esempio in caso di rischio molto elevato di ulcera, perforazione o sanguinamento gastrointestinale) e comunque soltanto dopo un'attenta valutazione del rischio cardiovascolare. A dosi elevate e nel trattamento a lungo termine, i FANS non selettivi potrebbero comportare un lieve aumento del rischio di eventi trombotici (come infarto miocardico e ictus). Il diclofenac e l'etoricoxib aumentano il rischio trombotico, mentre il naprossene e' associato a un rischio inferiore. Dosi elevate di ibuprofene (2,4 g al giorno) possono determinare un lieve aumento di rischi trombotici, mentre dosi basse del farmaco (1,2 g al giorno o meno) non aumentano il rischio di infarto miocardico. Le diverse raccomandazioni emanate a tal proposito dalle agenzie regolatorie, quali EMA e FDA, possono sinteticamente riassumersi nella raccomandazione generale di utilizzare i FANS o gli inibitori selettivi della ciclossigenasi 2, nel trattamento sintomatico, alla dose minima efficace e per il periodo piu' breve possibile; si raccomanda, inoltre, nel caso di trattamento a lungo termine, di considerarne periodicamente la necessita'. Recenti studi suggeriscono che l'uso dei FANS (soprattutto ad alte dosi) e nel trattamento a lungo termine puo' essere associato a un piccolo aumento del rischio di eventi trombotici arteriosi. Uno studio evidenzia che anche l'uso a breve termine (meno di una settimana) dei FANS puo' essere associato a un aumentato rischio di morte e di infarto miocardico (IM) ricorrente in pazienti con pregresso IM. Un altro studio suggerisce che l'uso dei FANS puo' essere associato a un aumentato rischio di fibrillazione atriale o di flutter atriale.

Tutti i FANS sono associati a tossicita' gastrointestinale grave; il rischio maggiore e' per gli anziani. Studi recenti condotti su 7 FANS per via orale, per valutarne la sicurezza, hanno dimostrato notevoli differenze nel rischio di insorgenza di gravi effetti indesiderati a livello del tratto gastrointestinale alto. L'azapropazone e' il farmaco gravato dai rischi maggiori (ritirato dal commercio) e l'ibuprofene il meglio tollerato; ketoprofene, indometacina, naprossene e diclofenac hanno un rischio intermedio. Piroxicam e ketorolac hanno dimostrato un maggior rischio gastrolesivo, per cui l'EMA ne ha limitato l'uso (v. RCP dei due prodotti). Il Committee on Safety of Medicines britannico consiglia pertanto di preferire i FANS associati a un basso rischio di effetti gastrointestinali come l'ibuprofene, di iniziare la terapia con la dose piu' bassa efficace, di non utilizzare piu' di un FANS alla volta e ricordare che tutti i FANS sono controindicati nei soggetti con ulcera peptica (compresi gli inibitori selettivi della ciclossigenasi 2).

La combinazione di FANS e acido acetilsalicilico a basso dosaggio aumenta il rischio di effetti gastrointestinali; tale associazione

deve essere utilizzata solo se e' assolutamente necessaria e il paziente e' monitorato. Dati preliminari farebbero ipotizzare una riduzione dell'effetto antiaggregante dell'ASA a basso dosaggio con alcuni FANS (ibuprofene e diclofenac), ma i tempi di somministrazione sono critici. Quest'azione di inibizione non parrebbe essere esercitata dal naprossene.

Nel caso delle terapie di combinazione a dose fissa devono essere presi in considerazione i profili di sicurezza specifici del medicinale associato.

La codeina puo' avere effetti oppioidi tipici e la presenza e gravita' di tali sintomi dipendono dalla dose, dalla durata del trattamento e della sensibilita' individuale. Gli effetti includono patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche (broncospasmo, depressione respiratoria), disturbi psichiatrici (confusione), patologie del sistema nervoso (capogiro, sedazione e sonnolenza, torpore, astenia), patologie gastrointestinali (costipazione, nausea e vomito), patologie del sistema immunitario (rash, orticaria, reazioni allergiche), patologie renali e urinarie (ritenzione urinaria). Possono svilupparsi tolleranza e dipendenza, in particolare in connessione con l'impiego prolungato di quantitativi elevati di codeina. Sebbene il rischio di sviluppare dipendenza dalla codeina sia basso rispetto alla morfina, questa possibilita' deve comunque essere tenuta in considerazione.

Si ricorda che la segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale e' importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari e' richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema di segnalazione nazionale all'indirizzo [www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili](http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili).

#### Particolari avvertenze

I FANS devono essere utilizzati con cautela negli anziani (rischi di gravi effetti collaterali anche mortali), nelle patologie allergiche (sono controindicati nei soggetti con anamnesi positiva per allergia ad aspirina o a un altro FANS, inclusi coloro in cui un episodio di asma, angioedema, orticaria o rinite sia stato scatenato dall'assunzione di aspirina o di un altro FANS), durante la gravidanza, l'allattamento e nei difetti della coagulazione. L'impiego a lungo termine di alcuni FANS e' associato a una riduzione della fertilita' femminile, reversibile con la sospensione del trattamento. Nei soggetti con insufficienza renale, i FANS devono essere utilizzati con cautela, in quanto possono peggiorare la funzionalita' renale; e' necessario somministrare la dose minima possibile e controllare la funzionalita' renale.

Vari FANS possono avere un effetto epatotossico. In particolare nimesulide ha un rischio epatotossico maggiore degli altri FANS ed e' controindicata nei pazienti epatopatici, in quelli con una storia di abuso di alcool e negli assuntori di altri farmaci epatotossici.

Nel 2001 nimesulide e' stata riesaminata dall'EMA dopo pubblicazioni riguardanti casi di insufficienza epatica fulminante. Il Committee for Medicinal Products for Human use (CHMP) ha riesaminato i dati provenienti da segnalazioni spontanee, studi epidemiologici, analisi aggregate e metanalisi. Il CHMP ha concluso che i benefici delle formulazioni sistemiche di nimesulide sono ancora superiori ai rischi, purché l'uso sia circoscritto alle condizioni in acuto e che nimesulide per uso sistemico non sia più impiegato nel trattamento dell'osteoartrosi dolorosa che, essendo una condizione cronica, accresce il rischio che sia assunto a lungo termine, con un conseguente aumento del rischio di danno epatico. Il parere del CHMP, a seguito della conclusione della procedura di Referral ai sensi dell'articolo 31 della direttiva 2001/83/CE, e' stato recepito in toto dalla Commissione europea (CE), la cui decisione e' stata pubblicata nella gazzetta ufficiale europea nel

gennaio 2012. In sintesi nimesulide va prescritta esclusivamente per il trattamento di seconda linea ed e' indicata soltanto nel trattamento del dolore acuto.

Tutti i FANS sono controindicati nello scompenso cardiaco grave. Gli inibitori selettivi della ciclossigenasi 2 sono controindicati nella cardiopatia ischemica, nelle patologie cerebrovascolari, nelle patologie arteriose periferiche e nello scompenso cardiaco moderato e grave. Gli inibitori selettivi della ciclossigenasi 2 devono essere usati con cautela nei pazienti con storia di insufficienza cardiaca, disfunzioni del ventricolo sinistro o ipertensione, cosi' come in caso di edema per cause diverse e quando vi sono fattori di rischio cardiovascolare. In alcuni studi il diclofenac ha mostrato un rischio cardiovascolare simile all'etoricoxib. Il Committee on Safety of Medicines britannico avverte che i FANS non devono essere somministrati a soggetti con ulcera peptica attiva o pregressa e che gli inibitori selettivi della ciclossigenasi 2 sono controindicati in caso di ulcera peptica attiva. Secondo la stessa fonte ogni peggioramento di asma puo' essere attribuito all'assunzione di un FANS.

Anche se e' preferibile astenersi dalla prescrizione di FANS in soggetti con un'ulcera gastrointestinale o un sanguinamento in atto o pregresso, e sospenderli nel caso in cui si verificano queste condizioni, non si deve trascurare il fatto che molti pazienti affetti da gravi malattie reumatologiche (come l'artrite reumatoide) possano trarre beneficio dall'uso dei FANS per il controllo della sintomatologia dolorosa.

Nel caso delle coformulazioni in associazione fissa con altri analgesici, come con tutti i FANS e gli oppioidi, gli effetti indesiderati possono essere minimizzati con l'uso della piu' bassa dose efficace per la piu' breve durata possibile di trattamento che occorre per controllare i sintomi. Il trattamento deve essere iniziato con la piu' bassa dose efficace, che potra' in seguito essere aggiustata in base alla risposta terapeutica e a eventuali effetti indesiderati.

#### Bibliografia

Parte di provvedimento in formato grafico